

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Februar 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/07435 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 403/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/06464**

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2000 (07.07.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 34 433.7 22. Juli 1999 (22.07.1999) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCK PATENT GMBH [DE/DE]**; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **BÖTTCHER, Henning** [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 13, D-64287 Darmstadt (DE). **GREINER, Hartmut** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). **HARTING, Jürgen** [DE/DE]; Rodinghweg 15, D-64287 Darmstadt (DE). **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph** [DE/DE]; Mathildenstrasse 6, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **VAN AMSTERDAM, Christoph** [DE/DE]; Schepp Allee 47, D-64295 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; D-64271 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

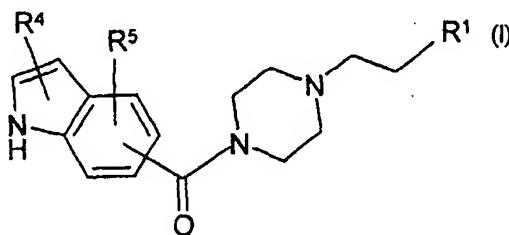
Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: N-(INDOLCARBONYL-)PIPERAZIN DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: N-(INDOLCARBONYL-)PIPERAZINDERIVATE

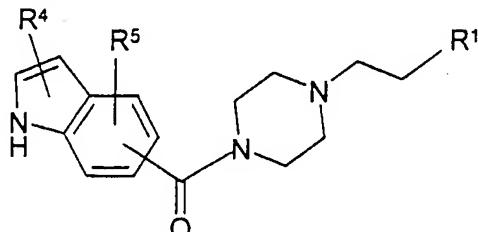


(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R⁴ and R⁵ have the meaning given in Claim 1. Said compounds are potent 5-HT_{2A}-antagonists and are suitable for the treatment of psychosis, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, e.g. nervous bulimia and anorexia, and premenstrual syndrome and/or for positively influencing compulsive behaviours (obsessive-compulsive disorder, OCD).

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{2A}-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

15 R^1 einen unsubstituierten oder durch R^2 und/oder R^3 substituierten
Phenyl- oder Naphthylrest
oder Het¹,

20 R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN,
 R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA,
OH, CONH₂, CONHA oder CONA₂,
 R^4 und R^5 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
25 Het¹ ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder
zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes
heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei
gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff,
Sauerstoff und Schwefel enthält,
30 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
Hal F, Cl, Br oder I,
bedeuten,
und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate,
wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon
ausgeschlossen ist.

35 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit
wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur
Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

10 Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A} Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis 15 erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

20 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, 25 präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. 30 Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben. Ähnliche Piperazinderivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind z.B. in der EP 0431945 offenbart. Andere Indolcarbonylderivate mit analgetischen Eigenschaften sind in der EP 0599240 beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Veränderungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245). Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyramidaler Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuro-

leptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136). Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von 5 Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitätszuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltens- 10 zuständen (z.B. WO 9524194).

Des Weiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, 15 thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur 20 Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungsscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15).

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

30 Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind die N-(Indolcarbonyl-)piperazinderivate der 35 Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

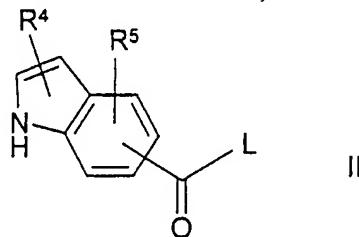
5

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

10

a) eine Verbindung der Formel II

15



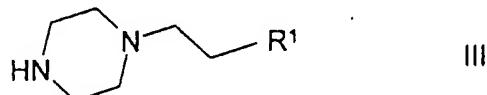
worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20

und R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

25



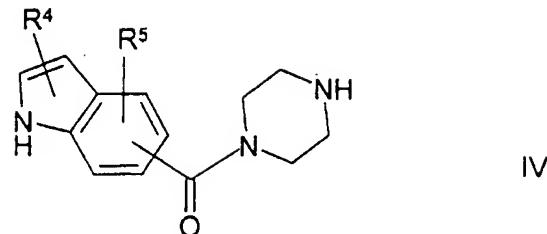
worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umgesetzt,

30

oder

b) eine Verbindung der Formel IV

35



5

worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

10

$$L-CH_2-CH_2-R^1$$

worin L = Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

umsetzt,

oder

20

c) gegebenenfalls einen der Reste R^1 , R^4 und/oder R^5 in einen anderen Rest R^1 , R^4 und/oder R^5 umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt,

75

und/oder eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, als Arzneimittel.

35

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze.

5 Der Indolring kann auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein. Isatin ist ein in 2- und 3-Stellung durch Oxo substituiertes Indol = Indol-2,3-dion.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

10 Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-
15 Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, ferner Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

20 Acyl hat vorzugsweise 1-6 C-Atome und bedeutet z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, ferner Trifluoracetyl oder Pentafluorpropionyl.

Alkylen ist Propylen, Butylen oder Pentylen.

25 OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

30 R¹ ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-methylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-

(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Tri-chlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

R¹ ist auch Het¹.
25 Het¹ ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisox-

azolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl.

5

R^1 bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, p-Chlorphenyl, p-Fluorphenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl und 2- oder 3-Furyl.

10

R^4 , R^5 bedeuten jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise H, Hal, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, Alkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Hydroxy, ferner Cyan oder Acyl.

15

R^4 bedeutet vorzugsweise H, Hal, A, OA, OH, CN oder Acyl. R^5 bedeutet vorzugsweise H.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen der $R^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -piperazin-carbonyl-Rest die 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Indolrings substituiert.

20

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden 25 Teilformeln Ia bis IIi ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Ia R^1 Phenyl bedeutet;

in Ib R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

35 in Ic R^1 einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het¹ bedeutet;

| | | | |
|----|-------|------------------|--|
| | in Id | R^1 | unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ bedeutet; |
| 5 | in Ie | R^1 | unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ , |
| | | Het ¹ | unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, |
| 10 | | | bedeutet; |
| | in If | R^1 | unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ , |
| 15 | | R^4, R^5 | jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, |
| | | Het ¹ | unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, |
| 20 | | | bedeutet; |
| | in Ig | R^1 | unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ , |
| 25 | | R^4, R^5 | jeweils unabhängig voneinander H, Hal oder A, |
| | | R^4 und R^5 | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, |
| | | Het ¹ | unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl, |
| 30 | | | bedeutet; |
| | in Ih | R^1 | unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Het ¹ , |
| | | R^4 | H, Hal, CN, Acyl oder A, |
| 35 | | R^5 | H, |
| | | R^4 und R^5 | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, |

| | | | |
|----|-------|-----------------------------------|--|
| | | Het ¹ | unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl, bedeutet; |
| 5 | in II | R ¹ | unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder Het ¹ , |
| | | R ⁴ | H, Hal, CN, Acyl, A oder CONH ₂ , |
| | | R ⁵ | H, |
| 10 | | R ⁴ und R ⁵ | zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, |
| | | Het ¹ | unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Thienyl oder Furyl, bedeutet, |
| 15 | | | und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann. |

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, 20 Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25 Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschentlich auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

30 In den Verbindungen der Formel II und V ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 35 6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluoisulfonyloxy, 1- oder 2-

Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden,
5 indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.
10 Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewandten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.
25 Des Weiteren kann man Verbindungen der Formel I herstellen, indem man Amine der Formel IV mit einer Komponente der Formel V enthaltend den Rest R¹ umsetzt.
30 Die jeweiligen Komponenten sind in der Regel bekannt oder können wie schon beschrieben nach bekannten Verfahren hergestellt werden.
35

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorhaben (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

- 5 Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.
- 10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßigen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 15 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßigen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
- 20 25 Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositoren, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes

oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

5 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe
10 enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro
15 Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körpergewicht.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit
25 der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte
35 zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt

ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

Beispiel A1

5

Herstellung einer Suspension von 5-HT_{2A} Rezeptoren:

10

Frontaler Rattencortex wird in eiskaltem Puffer homogenisiert. Das Homogenat wird 10 Minuten bei 4°C und 50000 X zentrifugiert. Das Pellet wird in 2,5 ml eiskaltem Trispuffer resuspendiert, mit 10 ml zusätzlichem Puffer aufgefüllt und wie beschrieben zentrifugiert. Danach wird das Pellet in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, das 60 mg Material/ml enthält.

15

In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, 100 µl einer 5 nM Lösung von [³H]Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Testverbindung (Konzentration im Bereich von 10⁻⁵ bis 10⁻¹⁰ Mol pro Liter) gegeben und mit Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen der Röhrchen in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer gewaschen und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werden mittels Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillatorflüssigkeit analysiert.

20

Beispiel 1

25

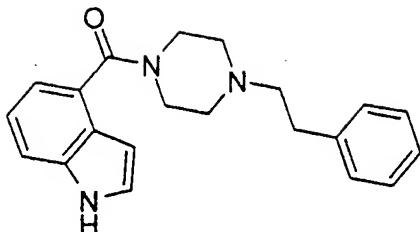
Eine Lösung von 2,0 g 4-Carboxyindol und 8,1 g 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumjodid in 60 ml N-Methylpyrrolidon (NMP) wird mit einer Lösung von 2,36 g 4-Phenethyl-piperazin und 8,2 g Ethyl-diisopropylamin (EDIPA) in 20 ml NMP versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

30

Man arbeitet wie üblich auf und erhält das Rohprodukt. Dieses wird in Aceton gelöst und mit wässriger Salzsäure wird das Hydrochlorid ausgefällt. Nach Trocknung erhält man 4,59 g (1H-Indol-4-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid

35

5



, F. 289,3°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

10 (1*H*-Indol-4-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 250°;
(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-4-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
15 (1*H*-Indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 166-168°;

20 (1*H*-Indol-5-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-5-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
25 (3-Formyl-1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 240,9°;

30 (1*H*-Indol-6-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 284,0-284,4°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid,
35 F. 204,2-205,7°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 251,0-252,5°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
35 Hydrochlorid, F. 240-241°;
(3-Formyl-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,

(3-Cyan-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 280°;

5 (1*H*-Indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon, Hydrochlorid, F.
221°;

(1*H*-Indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 274°;

(1*H*-Indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
10 (1*H*-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 251,0-252,5°;

(1*H*-Indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(1*H*-Indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Formyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 287°;

15 (3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. >300°;

(2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
20 (2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon, 86,5-89°;

(2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
25 (2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(2,3-Dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-
methanon,

(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-
30 methanon, Hydrochlorid, F. 235-237°;

(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(4-fluorphenethyl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-
methanon,
35 (6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-
1-yl]-methanon,

(6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
5 (6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(2,5-dichlor-thiophen-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
(3-Formyl-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 279,3°;
(1*H*-Indol-6-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 257,5-259,0°;
10 (1*H*-Indol-4-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 266-267°;
(3-Cyan-1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 210°;
(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(naphth-2-ylethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
15 Hydrochlorid, F. 284,0-285,5°;
(3-Cyan-1*H*-indol-4-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 284,0-285,5°;
(3-Cyan-1*H*-indol-4-yl)-[4-(2-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 213-215,5°;
20 (3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 212,5-214°;
(3-Aminocarbonyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon, Hydrochlorid, F. 280-281°;
(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
25 Methansulfonat, F. 212,5-214°;
(3-Cyan-1*H*-Indol-7-yl)-[4-(5-chlor-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 301,5-303,0°;
(3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon,
Methansulfonat, F. 294,7-297°;
30 (3-Cyan-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,4-difluorophenethyl)-piperazin-1-yl]-methanon,
Hydrochlorid, F. 295,6-297,0°;
7-[4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin-1-carbonyl]-1*H*-indole-2,3-dion.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25 **Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

30 **Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10

15

20

25

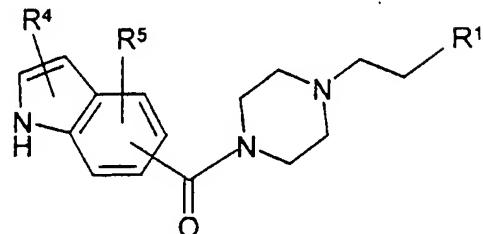
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

R¹ einen unsubstituierten oder durch R² und/oder R³ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het¹,

20

R², R³ jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH oder CN, R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, CN, Acyl, Hal, A, OA, OH, CONH₂, CONHA oder CONA₂,

25

R⁴ und R⁵ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

Het¹ ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

30

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

35

bedeuten,

und wobei der Indolring auch durch eine Isatineinheit ersetzt sein kann,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate,

35

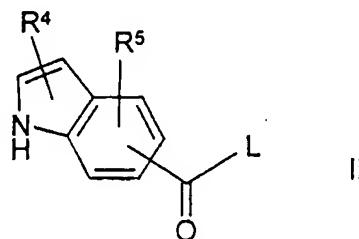
wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei (1H-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, dadurch gekennzeichnet, daß man

5

10

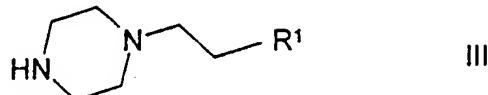
a) eine Verbindung der Formel II



15

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

20



25

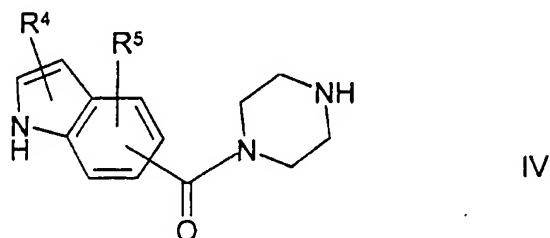
worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt,

oder

30

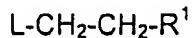
b) eine Verbindung der Formel IV

35



worin R⁴ und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel V

5



V

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

10

umsetzt,

oder

15

c) gegebenenfalls einen der Reste R¹, R⁴ und/oder R⁵ in einen anderen Rest R¹, R⁴ und/oder R⁵ umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

20

und/oder

eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

25

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, wobei (1*H*-Indol-5-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)-methanon ausgeschlossen ist, als Arzneimittel.

30

4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

35

5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateral-sklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit,

Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 15 8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
- 20

25

30

35



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2383779 A1 2001/02/01

(21) 2 383 779

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/07/07
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2001/02/01
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2002/01/18
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2000/006464
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2001/007435
(30) Priorité/Priority: 1999/07/22 (199 34 433.7) DE

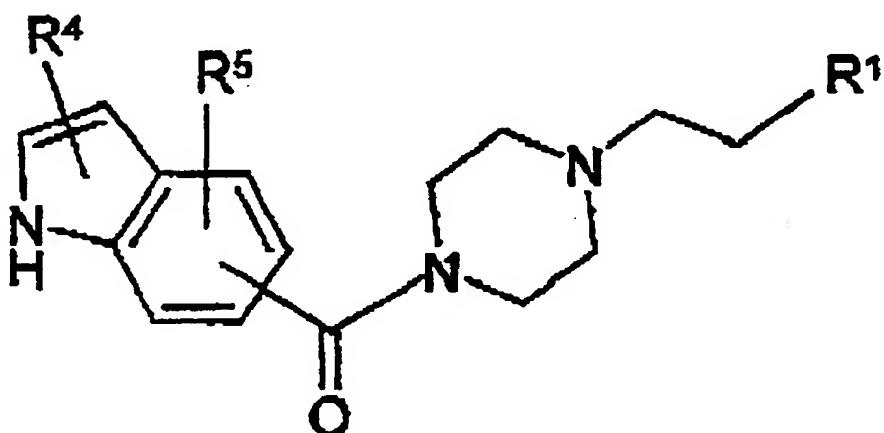
(51) Cl.Int 7/Int.Cl. 7 C07D 209/08, A61P 43/00, A61K 31/404,
C07D 209/38, C07D 409/12, C07D 209/12,
C07D 209/88, C07D 209/42

(71) Demandeur/Applicant:
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG, DE

(72) Inventeurs/Inventors:
BOTTCHER, HENNING, DE;
GREINER, HARTMUT, DE;
HARTING, JURGEN, DE;
BARTOSZYK, GERD, DE;
SEYFRIED, CHRISTOPH, DE;
VAN AMSTERDAM, CHRISTOPH, DE

(74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : DERIVES DE N-(INDOLCARBONYL-)PIPERAZINE
(54) Title: N-(INDOLECARBONYL)PIPERAZINE DERIVATIVES



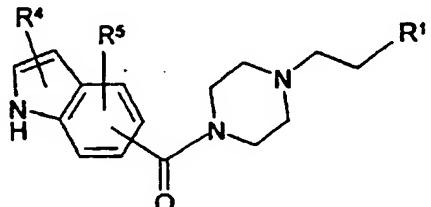
(57) Abrégé/Abstract:

The invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹, R², R⁴ and R⁵ have the meaning given in Claim 1. Said compounds are potent 5-HT_{2A}-antagonists and are suitable for the treatment of psychosis, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, e.g. nervous bulimia and anorexia, and premenstrual syndrome and/or for positively influencing compulsive behaviours (obsessive-compulsive disorder, OCD).



N-(Indolecarbonyl)piperazine derivatives

The invention relates to compounds of the formula I



5

in which

R¹ is a phenyl or naphthyl radical which is unsubstituted or substituted by R² and/or R³ or is Het¹,
 10 R², R³ in each case independently of one another are Hal, A, OA, OH or CN,
 R⁴, R⁵ in each case independently of one another are H, CN, acyl, Hal, A, OA, OH, CONH₂, CONHA or
 15 CONA₂,
 R⁴ and R⁵ together are also alkylene having 3-5 C atoms,
 Het¹ is a mono- or binuclear unsaturated heterocyclic ring system, which is unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal, A, OA or OH and contains one, two or three identical or different heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulfur,
 20 A is alkyl having 1-6 C atoms,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 25 and where the indole ring can also be replaced by an isatin unit,
 and their physiologically acceptable salts and solvates,
 30 (1H-indol-5-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone being excluded.

The invention was based on the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular

those which can be used for the production of medicaments.

It has been found that the compounds of the formula I
5 and their physiologically acceptable salts and solvates
have valuable pharmacological properties together with
good tolerability, as they have actions on the central
nervous system. The compounds have a strong affinity
for 5-HT_{2A} receptors; they furthermore exhibit 5-HT_{2A}
10 receptor-antagonistic properties.

For the in-vitro detection of the affinity for 5-HT_{2A}
receptors, it is possible to use, for example, the
following test (Example A1). The 5-HT_{2A} receptors are
15 exposed to both [³H]ketanserin (a substance known for
its affinity for the receptor) and the test compound.
The decrease in the affinity of [³H]ketanserin for the
receptor is a sign of the affinity of the test
substance for the 5-HT_{2A} receptor. Detection is carried
20 out analogously to the description of J.E. Leysen et
al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 or as
also described, for example, in EP 0320983.

The efficacy of the compounds according to the
25 invention as 5-HT_{2A} receptor antagonists can be measured
in vitro analogously to W. Feniuk et al., Mechanisms of
5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The
Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard
JR, Oxford University Press, New York, 1989, p. 110.
30 Thus the contractility of the rat tail artery, caused
by 5-hydroxytryptamine, is mediated by 5-HT_{2A} receptors.
For the test system, vessel rings, prepared from the
ventral rat tail artery, are subjected to perfusion
with an oxygen-saturated solution in an organ bath. By
35 introduction of increasing concentrations of 5-
hydroxytryptamine into the solution, a response to the
cumulative concentration of 5-HT is obtained. The test
compound is then added to the organ bath in suitable
concentrations and a second concentration curve is

measured for 5-HT. The strength of the test compound on the shift of the 5-HT-induced concentration curve to higher 5-HT concentrations is a measure of the 5-HT_{2A} receptor-antagonistic property in vitro.

5

The 5-HT_{2A}-antagonistic property can be determined in vivo analogously to M.D. Serdar et al., *Psychopharmacology*, 1996, 128: 198-205.

10 Other compounds which likewise exhibit 5-HT₂-antagonistic actions are described, for example, in EP 0320983.

Similar piperazine derivatives having antiarrhythmic properties are disclosed, for example, in EP 0431945.

15 Other indolecarbonyl derivatives having analgesic properties are described in EP 0599240. WO 99/11641 describes phenylindole derivatives having 5-HT₂-antagonistic properties.

20 The compounds of the formula I are therefore suitable both in veterinary and in human medicine for the treatment of functional disorders of the central nervous system and also of inflammation. They can be used for the prophylaxis and for the control of the

25 sequelae of cerebral infarcts (cerebral apoplexy) such as stroke and cerebral ischaemia and for the treatment of extrapyramidal motor side effects of neuroleptics and also of Parkinson's disease, for the acute and symptomatic therapy of Alzheimer's disease and the

30 treatment of amyotrophic lateral sclerosis. They are likewise suitable as therapeutics for the treatment of brain and spinal cord traumata. In particular, however, they are suitable as pharmaceutical active compounds for anxiolytics, antidepressants, antipsychotics,

35 neuroleptics, antihypertensives and/or for positively affecting compulsive behaviour (obsessive-compulsive disorder, OCD; e.g. WO 9524194), anxiety states and physiological changes which accompany anxiety states such as, for example, tachycardia, tremors or sweating

(e.g. EP 319962), panic attacks, psychoses, schizophrenia, anorexia, delusional obsessions, agoraphobia, migraine, Alzheimer's disease, sleep disorders and also sleep apnoea, tardive dyskinesias, 5 learning disorders, age-dependent memory disorders, eating disorders such as bulimia, drug abuse such as, for example, abuse of alcohol, opiates, nicotine, psychostimulants such as, for example, cocaine or amphetamines (e.g. US 6004980), sexual functional 10 disorders, painful conditions of all kinds and fibromyalgia (e.g. WO 9946245).

The compounds of the formula (I) are suitable for the treatment of extrapyramidal side effects (EPS) in neuroleptic drug therapy. EPS is characterized by 15 Parkinson-like syndromes, akathisia and dystonic reactions (e.g. EP 337136). They are further suitable for the treatment of nervous anorexia, angina, Reynaud's phenomenon, coronary vasospasms, in the prophylaxis of migraine (e.g. EP 208235), pain and 20 neuralgia (e.g. EP 320983), for the treatment of the Rett syndrome with autistic traits, of the Asperger syndrome, of autism and autistic disorders, in concentration deficiencies, developmental disorders, hyperactivity states with mental underdevelopment and 25 stereotypic behavioural states (e.g. WO 9524194).

In addition, they are suitable for the treatment of endocrine disorders such as hyperprolactinaemia, furthermore in vasospasms, thrombotic disorders (e.g. 30 WO 9946245) hypertension and gastrointestinal disorders.

They are furthermore suitable for the treatment of cardiovascular disorders and also extrapyramidal symptoms such as described in WO 99/11641 on page 2, 35 lines 24-30.

The compounds according to the invention are further suitable for decreasing intraocular pressure and for the treatment of glaucoma. They are also suitable in

animals for the prophylaxis and treatment of symptoms of intoxication on the administration of ergovaline. The compounds are furthermore suitable for the treatment of disorders of the cardiovascular system 5 (WO 99/11641, page 3, lines 14-15). The compounds according to the invention can also be employed together with other active compounds in the treatment of schizophrenia. Possible other active compounds are the compounds mentioned in WO 99/11641 on 10 page 13, lines 20-26.

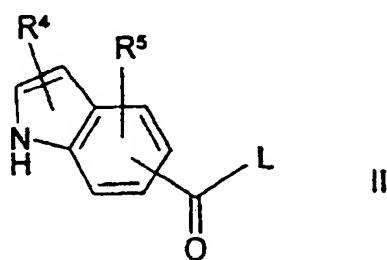
They can furthermore be employed as intermediates for the production of further pharmaceutical active compounds.

15 The invention relates to the N-(indolecarbonyl)-piperazine derivatives of the formula I and to their physiologically acceptable acid addition salts. The invention also relates to the solvates, e.g. hydrates 20 or alcoholates, of these compounds.

The invention accordingly relates to the compounds of the formula I and a process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1.

25 The process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, (1*H*-indol-5-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone being excluded, is characterized in that

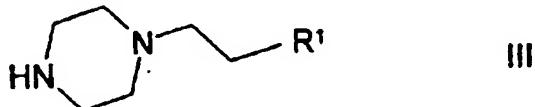
30 a) a compound of the formula II



in which L is Cl, Br, I or a free or reactive functionally modified OH group,

- 6 -

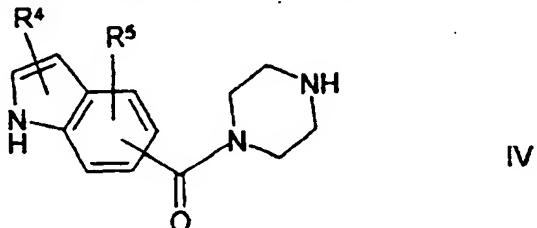
and R^4 and R^5 have the meaning indicated in Claim 1,
is reacted with a compound of the formula III



5 in which R^1 has the meaning indicated in Claim 1,

or

b) a compound of the formula IV



10

in which R^4 and R^5 have the meaning indicated in Claim 1,
is reacted with a compound of the formula V

15



in which L is Cl, Br, I or a free or reactive
functionally modified OH group, and R^1 has the meaning
20 indicated in Claim 1,

or

c) if appropriate, one of the radicals R^1 , R^4 and/or R^5
25 is converted into another radical R^1 , R^4 and/or R^5 by
cleaving, for example, an OA group with formation of an
OH group and/or converting a CHO group into a CN group,

and/or a base of the formula I which is obtained is
30 converted into one of its salts by treating with an
acid.

The invention also relates to the compounds of the formula I according to Claim 1, and to their physiologically acceptable salts and solvates as medicaments, (1H-indol-5-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone being excluded.

5 The invention relates in particular to the compounds of the formula I according to Claim 1, and to their physiologically acceptable salts and solvates as 10 medicaments having 5-HT_{2A} receptor-antagonistic action.

The invention also relates to the compounds of the formula I, and their enantiomers and diastereomers, and 15 their salts.

15 The indole ring can also be replaced by an isatin unit. Isatin is an isolole which is substituted by oxo in the 2- and 3-position = indole-2,3-dione.

20 For all radicals which occur a number of times, such as, for example, A or Hal, it holds true that their meanings are independent of one another.

25 The radical A is alkyl and has 1 to 6, preferably 1, 2, 3 or 4, in particular 1 or 2, C atoms. Alkyl is therefore in particular, for example, methyl, furthermore ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 30 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1- or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, furthermore trifluoromethyl or pentafluoroethyl.

35 Acyl preferably has 1-6 C atoms and is, for example, formyl, acetyl, propionyl, butyryl, furthermore trifluoroacetyl or pentafluoropropionyl.

Alkylene is propylene, butylene or pentylene.

OA is preferably methoxy, furthermore also ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy or tert-butoxy.

5

Hal is fluorine, chlorine, bromine or iodine, in particular fluorine or chlorine.

R¹ is unsubstituted, preferably - as indicated -
10 monosubstituted phenyl or naphthyl, specifically preferably phenyl, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m- or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-, m- or p-trifluoromethylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl,
15 o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-trifluoromethoxyphenyl, o-, m- or p-cyanophenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl, o-, m- or p-difluoromethoxyphenyl, o-, m-
20 or p-fluoromethoxyphenyl, furthermore preferably 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-difluorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dichlorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dibromophenyl, 2-chloro-3-methyl-, 2-chloro-4-methyl-, 2-chloro-5-methyl-,
25 2-chloro-6-methyl-, 2-methyl-3-chloro-, 2-methyl-4-chloro-, 2-methyl-5-chloro-, 2-methyl-6-chloro-, 3-chloro-4-methyl-, 3-chloro-5-methyl- or 3-methyl-4-chlorophenyl, 2-bromo-3-methyl-, 2-bromo-4-methyl-, 2-bromo-5-methyl-, 2-bromo-6-methyl-, 2-methyl-3-bromo-,
30 2-methyl-4-bromo-, 2-methyl-5-bromo-, 2-methyl-6-bromo-, 3-bromo-4-methyl-, 3-bromo-5-methyl- or 3-methyl-4-bromophenyl, 2,4- or 2,5-dinitrophenyl, 2,5- or 3,4-dimethoxyphenyl, 3-nitro-4-chlorophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- or 3,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-
35 tri-tert-butylphenyl, furthermore preferably 2-nitro-4-trifluoromethylphenyl, 3,5-ditrifluoromethylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl, 2-fluoro-5- or 4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl, 4-chloro-2- or 4-chloro-3-trifluoromethyl-, 2-chloro-4-

- 9 -

or 2-chloro-5-trifluoromethylphenyl, 4-bromo-2- or 4-bromo-3-trifluoromethylphenyl, p-iodophenyl, 2-nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-methyl-5-nitrophenyl, 2,4-dimethyl-3-nitrophenyl, 4-fluoro-5-3-chlorophenyl, 4-fluoro-3,5-dimethylphenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromophenyl, 2,4-dichloro-5-methylphenyl, 3-bromo-6-methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 2-methoxy-5-methylphenyl or 2,4,6-triisopropylphenyl.

10 R¹ is also Het¹.
 Het¹ is preferably 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, furthermore preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or -5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- or 6-2H-thiopyranyl, 2-, 3- or 4H-thiopyranyl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6 or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 30 4-, 5-, 6- or 7-benzo-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl.

35 R¹ is very particularly preferably phenyl, p-chlorophenyl, p-fluorophenyl, thiophen-2-yl, 5-chlorothiophen-2-yl, 2,5-dichlorothiophen-3-yl and 2- or 3-furyl.

- 10 -

R^4 , R^5 are in each case independently of one another preferably H, Hal, alkyl having 1-6 C atoms, alkoxy having 1-6 C atoms or hydroxyl, furthermore cyano or acyl.

5

R^4 is preferably H, Hal, A, OA, OH, CN or acyl. R^5 is preferably H.

Preferred compounds of the formula I are those in which 10 the R^1 - CH_2 - CH_2 -piperazinecarbonyl radical substitutes the 4-, 5-, 6- or 7-position of the indole ring.

Accordingly, the invention relates in particular to those compounds of the formula I in which at least one 15 of the radicals mentioned has one of the preferred meanings indicated above. Some preferred groups of compounds can be expressed by the following subformulae Ia to II, which correspond to the formula I and in which the radicals not designated in greater detail 20 have the meaning indicated in formula I, but in which

in Ia R^1 is phenyl;

25 in Ib R^1 is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal;

in Ic R^1 is phenyl which is monosubstituted by Hal, or Het¹;

30 in Id R^1 is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal, or Het¹;

in Ie R^1 is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal, or Het¹,
35 Het¹ is an unsaturated heterocyclic ring system which is unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or A and contains one or two identical or

- 11 -

different heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulfur;

in If R^1 is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal, or Het^1 ,
 5 R^4 and R^5 in each case independently of one another are H, HAL or A,
 Het^1 is an unsaturated heterocyclic ring system which is unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or A and contains one or two identical or different heteroatoms such as nitrogen, oxygen and sulfur,

10 in Ig R^1 is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal, or Het^1 ,
 R^4 , R^5 in each case independently of one another are H, Hal or A,
 R^4 and R^5 together are also alkylene having 3-5
 20 C atoms
 Het^1 is thienyl or furyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or A,

25 in Ih R^1 is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal, or Het^1 ,
 R^4 is H, Hal, CN, acyl or A,
 R^5 is H,
 R^4 and R^5 together are also alkylene having
 30 3-5 C atoms,
 Het^1 is thienyl or furyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or A;

35 in II R^1 is phenyl or naphthyl which is unsubstituted or monosubstituted by Hal, or Het^1 ,
 R^4 is H, Hal, CN, acyl, A or $CONH_2$,
 R^5 is H,

R^4 and R^5 together are also alkylene having 3-5 C atoms,

5 Het¹ is thienyl or furyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or A,

and where the indole ring can also be replaced by an isatin unit.

10 The compounds of the formula I and also the starting substances for their preparation are otherwise prepared by methods known per se, such as are described in the literature (e.g. in the standard works such as Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart;

15 Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), namely under reaction conditions such as are known and suitable for the reactions mentioned. Use can also be made in this case of variants which are known per se, but not mentioned here in greater detail.

20 If desired, the starting substances for the claimed process can also be formed in situ in such a way that they are not isolated from the reaction mixture, but immediately reacted further to give the compounds of 25 the formula I. On the other hand, it is possible to carry out the reaction stepwise.

30 In the compounds of the formulae II and V, the radical L is preferably Cl or Br; however, it can also be I, OH or otherwise preferably a reactive functionally modified OH group, in particular alkylsulfonyloxy having 1-6 (e.g. methanesulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 C atoms (e.g. benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy, 1- or 2-naphthalenesulfonyloxy) or 35 otherwise trichloromethoxy, alkoxy, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy, furthermore also phenoxy.

The compounds of the formula I can preferably be obtained by reacting compounds of the formula II with compounds of the formula III.

As a rule, the starting substances of the formulae II 5 and III are known; the unknown compounds of the formulae II and III can easily be prepared analogously to the known compounds.

10 The reaction of the compounds II and III proceeds according to methods such as are known from the literature for the alkylation or acylation of amines. However, it is also possible to react the compounds in the presence of an indifferent solvent. Suitable solvents are, for example, hydrocarbons, such as 15 benzene, toluene, xylene; ketones such as acetone, butanone; alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol; ethers such as tetrahydrofuran (THF) or dioxane; amides such as dimethylformamide (DMF) or N-methylpyrrolidone; nitriles such as 20 acetonitrile, and, if appropriate, also mixtures of these solvents with one another or mixtures with water. The addition of an acid-binding agent, for example of an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate or another salt of a weak acid 25 of the alkali or alkaline earth metals, preferably of potassium, sodium or calcium, or the addition of an organic base such as triethylamine, dimethylaniline, pyridine or quinoline or of an excess of piperazine derivative of the formula II can be favourable. 30 Depending on the conditions used, the reaction time is between a few minutes and 14 days; the reaction temperature between approximately 0 and 150°, normally between 20 and 130°.

35 In addition, compounds of the formula I can be prepared by reacting amines of the formula IV with a component of the formula V comprising the radical R¹.

As a rule, the respective components are known or can be prepared by known processes as already described.

A base of the formula I obtained can be converted into
5 the associated acid addition salt using an acid. For this reaction, suitable acids are those which yield physiologically acceptable salts. Thus inorganic acids can be used, e.g. sulfuric acid, hydrohalic acids such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric
10 acids such as orthophosphoric acid, nitric acid, sulfamic acid, furthermore organic acids, specifically aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic mono- or polybasic carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, such as formic acid, acetic acid,
15 propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, benzoic acid, salicylic acid, 2-phenylpropionic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid,
20 nicotinic acid, isonicotinic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenemono- and -disulfonic acids and laurylsulfuric acid.

25 The free bases of the formula I can, if desired, be liberated from their salts by treatment with strong bases such as sodium or potassium hydroxide, or sodium or potassium carbonate, if no further acidic groups are
30 present in the molecule. In those cases where the compounds of the formula I have free acid groups, salt formation can likewise be achieved by treatment with bases. Suitable bases are alkali metal hydroxides, alkaline earth metal hydroxides or organic bases in the
35 form of primary, secondary or tertiary amines.

The invention furthermore relates to the medicaments according to the invention having 5-HT_{2A} receptor-antagonistic action for the treatment of psychoses,

schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders such as bulimia, nervous 5 anorexia, premenstrual syndrome and/or for positively affecting compulsive behaviour (obsessive-compulsive disorder, OCD).

10 The invention also relates to a pharmaceutical preparation comprising at least one medicament according to the invention and also, if appropriate, vehicles and/or excipients and, if appropriate, other active compounds.

15 In this case, the medicaments can be brought into a suitable dose form together with at least one solid, liquid and/or semiliquid vehicle or excipient and, if appropriate, in combination with one or more further active compounds.

20 The invention furthermore relates to the use of the compounds according to the invention and/or of their physiologically acceptable salts and solvates for the production of a medicament having 5-HT_{2A} receptor-antagonistic action.

25 The invention also relates to the use of the compounds according to the invention and/or of their physiologically acceptable salts and solvates for the production of a medicament having 5-HT_{2A} receptor-30 antagonistic action for the treatment of psychoses, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders such as bulimia, nervous 35 anorexia, premenstrual syndrome and/or for positively affecting compulsive behaviour (obsessive-compulsive disorder, OCD).

The pharmaceutical preparations can be employed as medicaments in human and veterinary medicine. Suitable carrier substances are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (e.g. oral) or

5 parenteral administration or topical application and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc and petroleum jelly. In

10 particular, tablets, coated tablets, capsules, syrups, suspensions, drops or suppositories are used for enteral administration, solutions, preferably oily or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, are used for parenteral administration,

15 and ointments, creams or powders are used for topical application. The novel compounds can also be lyophilized and the lyophilisates obtained used, for example, for the production of injection preparations.

20 The preparations indicated can be sterilized and/or can contain excipients such as lubricants, preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for affecting the osmotic pressure, buffer substances, colourants, flavourings and/or aromatizers. They can,

25 if desired, also contain one or more further active compounds, e.g. one or more vitamins.

In this case, the substances according to the invention are as a rule administered in analogy to known

30 preparations, preferably in doses between approximately 0.1 and 500 mg, in particular between 5 and 300 mg, per dose unit. The daily dose is preferably between approximately 0.01 and 250 mg/kg, in particular between 0.02 and 100 mg/kg, of body weight.

35 In this case, the substances according to the invention as a rule are preferably administered in doses of between approximately 1 and 500 mg, in particular between 5 and 100 mg per dose unit. The daily dose is

preferably between approximately 0.02 and 10 mg/kg of body weight. The specific dose for each intended patient depends, however, on all sorts of factors, for example on the efficacy of the specific compound 5 employed, on the age, body weight, general state of health, sex, on the diet, on the time and route of administration, on the excretion rate, pharmaceutical combination and severity of the particular disorder to which the therapy applies. Oral administration is 10 preferred.

Above and below, all temperatures are indicated in °C. In the examples below, "customary working up" means: if necessary, the solvent is removed, if necessary, water 15 is added, if necessary, the mixture is adjusted, depending on the constitution of the final product, to a pH of between 2 and 10 and extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the organic phase is separated off, dried over sodium sulfate, filtered and 20 concentrated, and the residue is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallization.

Example A1

Preparation of a suspension of 5-HT_{2A} receptors:

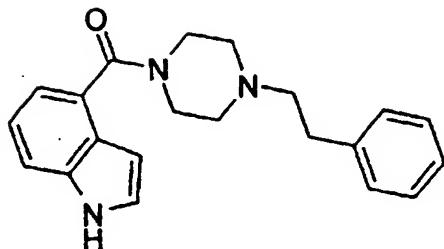
Frontal rat cortex is homogenized in ice-cold buffer.

- 5 The homogenate is centrifuged for 10 minutes at 4°C and 50,000xg. The pellet is resuspended in 2.5 ml of ice-cold tris buffer, made up with 10 ml of additional buffer and centrifuged as described above. The pellet is then resuspended in buffer and diluted to give a
- 10 homogenate which contains 60 mg of material/ml.
- 15 0.1 ml of the suspension, 100 µl of a 5 nM solution of [³H]ketanserin, 100 µl of a solution of the test compound (concentration in the range from 10⁻⁵ to 10⁻¹⁰ mol per litre) are added to the incubation tubes and made up to 1 ml with buffer. The tubes are incubated for 15 minutes at 37°C. After termination of the incubation by immersing the tubes in an ice bath, the cooled suspension is filtered through a glass filter in vacuo. The filters are washed 3 x with 5 ml of cold
- 20 buffer and then transferred to scintillation tubes. The filters are analysed by means of liquid scintillation spectrometry in 8 ml of Triton X scintillator fluid.

Example 1

25

A solution of 2.0 g of 4-carboxyindole and 8.1 g of 2-chloro-1-methylpyridinium iodide in 60 ml of N-methylpyrrolidone (NMP) is treated with a solution of 2.36 g of 4-phenethylpiperazine and 8.2 g of ethyldi-isopropylamine (EDIPA) in 20 ml of NMP and subsequently stirred at room temperature for 3 hours. The mixture is worked up in the customary manner and the crude product is obtained. This is dissolved in acetone and the hydrochloride is precipitated using aqueous hydrochloric acid. After drying, 4.59 g of (1H-indol-4-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone, hydrochloride, m.p. 289.3°, is obtained.



, m.p. 289.3°.

The following compounds are obtained analogously

5 (1*H*-indol-4-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 250°;
 (1*H*-indol-4-yl)-[4-(thiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-4-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-4-yl)-[4-(thiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-4-yl)-[4-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 166-168°;

20 (1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-5-yl)-[4-(thiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-5-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-5-yl)-[4-(thiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 25 (1*H*-indol-5-yl)-[4-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,
 (3-formyl-1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 240.9°;

30 (1*H*-indol-6-yl)-[4-phenethylpiperazin-1-yl]methanone,
 (1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 284.0-284.4°;

(1*H*-indol-6-yl)-[4-(thiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 204.2-205.7°;

(1*H*-indol-6-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 251.0-252.5°;

5 (1*H*-indol-6-yl)-[4-(thiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(1*H*-indol-6-yl)-[4-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 240-241°;

10 (3-formyl-(1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone,

(3-cyano-1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone,

15 hydrochloride, m.p. 280°;

(1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone, hydrochloride, m.p. 221°;

(1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 274°;

20 (1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(1*H*-indol-7-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 251.0-252.5°;

25 (1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(3-formyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-

30 fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 287°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. >300°;

35 (2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone,

(2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, 86.5-89°;

(2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,

5 (2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(thiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

10 (6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-phenethylpiperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 235-237°;

(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone,

15 (6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(thiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

20 (6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-carbazol-3-yl)-[4-(2,5-dichlorothiophen-3-yl)piperazin-1-yl]methanone,

(3-formyl-(1*H*-indol-6-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 279.3°;

(1*H*-indol-6-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 257.5-259.0°;

(1*H*-indol-4-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 266-267°;

25 (3-cyano-1*H*-indol-5-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 210°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-[4-(naphth-2-ylethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 284.0-285.5°;

30 (3-cyano-1*H*-indol-4-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 284.0-285.5°;

(3-cyano-1*H*-indol-4-yl)-[4-(2-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 213-215.5°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 212.5-214°;

(3-aminocarbonyl-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 280-281°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-[4-(4-fluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, methanesulfonate, m.p. 212.5-214°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-[4-(5-chlorothiophen-2-yl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 301.5-303.0°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-(4-phenethyl-piperazin-1-yl)methanone, methanesulfonate, m.p. 294.7-297°;

(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)-[4-(2,4-difluorophenethyl)piperazin-1-yl]methanone, hydrochloride, m.p. 295.6-297.0°;

7-(4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazin-1-carbonyl)-1*H*-indole-2,3-dione.

The following examples relate to pharmaceutical preparations:

Example A: Injection vials
A solution of 100 g of an active compound of the formula I and 5 g of disodium hydrogen phosphate in 3 l of double-distilled water is adjusted to pH 6.5 using 2 N hydrochloric acid, sterile-filtered, filled into injection vials, lyophilized and aseptically sealed. Each injection vial contains 5 mg of active compound.

35 Example B: Suppositories

A mixture of 20 g of an active compound of the formula I is fused with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter, poured into moulds and allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active compound.

Example C: Solution

5 A solution is prepared from 1 g of an active compound of the formula I, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzalkonium chloride in 940 ml of double-distilled water. It is adjusted to pH 6.8, made up to 1 l and sterilized by irradiation. This solution can be used in the form of eye drops.

Example D: Ointment

10 500 mg of an active compound of the formula I are mixed with 99.5 g of petroleum jelly under aseptic conditions.

Example E: Tablets

15 A mixture of 1 kg of active compound of the formula I, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is compressed in a customary manner to give tablets such that each tablet contains 10 mg of active compound.

20

Example F: Coated tablets

Analogously to Example E, tablets are pressed and are then coated in a customary manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and colorant.

25

Example G: Capsules

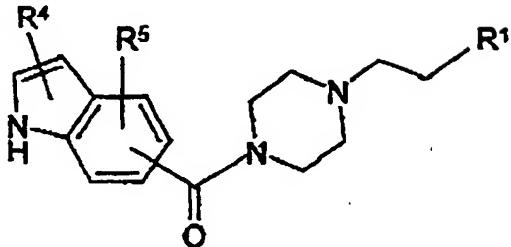
2 kg of active compound of the formula I are filled into hard gelatin capsules in a customary manner such that each capsule contains 20 mg of the active compound.

30

Example H: Ampoules

A solution of 1 kg of active compound of the formula I in 60 l of double-distilled water is filled into 35 ampoules, lyophilized under aseptic conditions and aseptically sealed. Each ampoule contains 10 mg of active compound.

CA 02383779 2002-01-18

Patent Claims**1. Compounds of the formula I**

in which

R^1 is a phenyl or naphthyl radical, each of which is unsubstituted or substituted by R^2 and/or R^3 , or is Het^1 ,

R^2 and R^3 are each, independently of one another, Hal, A, OA, OH or CN,

R^4 is H, CN, acyl, Hal, A, OA, OH, $CONH_2$, $CONHA$ or $CONA_2$,

R^5 is H,

R^4 and R^5 together are alternatively alkylene having 3-5 carbon atoms,

Het^1 is a monocyclic or bicyclic unsaturated heterocyclic ring system which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA or OH and which contains one, two or three identical or different heteroatoms, such as nitrogen, oxygen and sulfur,

A is alkyl having 1-6 carbon atoms,

Hal is F, Cl, Br or I,

and where the indole ring may also be replaced by an isatin unit, and physiologically acceptable salts and solvates thereof,

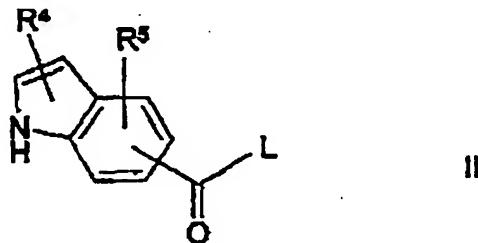
where $(1H\text{-indol-5-yl})(4\text{-phenethylpiperazin-1-yl})\text{methanone}$ and $1\text{-}((5\text{-methoxy-1}H\text{-indol-7-yl})\text{carbonyl})\text{-}4\text{-}(2\text{-phenylethyl})\text{piperazine}$ are excluded.

2. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, where $(1H\text{-indol-5-yl})(4\text{-phenethylpiperazin-1-yl})\text{methanone}$

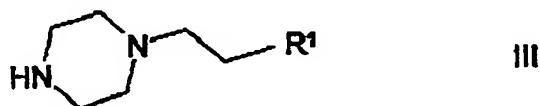
CA 02383779 2002-01-18

and 1-((5-methoxy-1*H*-indol-7-yl)carbonyl)-4-(2-phenylethyl)piperazine are excluded, characterised in that

a) a compound of the formula II



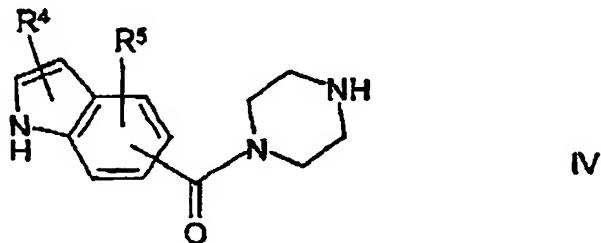
in which L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group,
 and R⁴ and R⁵ are as defined in Claim 1,
 is reacted with a compound of the formula III



in which R¹ is as defined in Claim 1,

or

b) a compound of the formula IV



in which R⁴ and R⁵ are as defined in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula V



in which L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group, and R¹ is as defined in Claim 1,

or

c) if desired, one of the radicals R¹, R⁴ and/or R⁵ is converted into another radical R¹, R⁴ and/or R⁵ by, for example, cleaving an OA group to form an OH group and/or converting a CHO group into a CN group,

and/or

a resultant base of the formula I is converted into one of its salts by treatment with an acid.

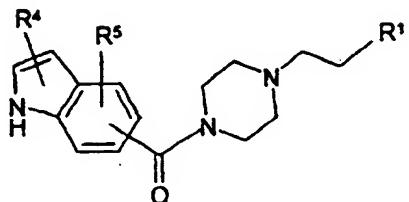
3. Compounds of the formula I according to Claim 1, and their physiologically acceptable salts and solvates, where (1*H*-indol-5-yl)(4-phenethylpiperazin-1-yl)methanone and 1-((5-methoxy-1*H*-indol-7-yl)carbonyl)-4-(2-phenylethyl)piperazine are excluded, as medicaments.
4. Compounds of the formula I according to Claim 1, and their physiologically acceptable salts and solvates, as medicaments having a 5-HT_{2A} receptor antagonistic action.
5. Medicament according to Claim 4 for the treatment of psychoses, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, such as bulimia, nervous anorexia, premenstrual syndrome and/or for positively influencing obsessive-compulsive disorder (OCD).

6. Pharmaceutical preparation comprising at least one medicament according to Claim 5, and, if desired, excipients and/or assistants and, if desired, other active ingredients.
7. Use of compounds according to Claim 1 and/or of physiologically acceptable salts and solvates thereof for the preparation of a medicament having a 5-HT_{2A} receptor antagonistic action.
8. Use according to Claim 7 for the preparation of a medicament for the treatment of psychoses, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, such as bulimia, nervous anorexia, premenstrual syndrome and/or for positively influencing obsessive-compulsive disorder (OCD).

Fetherstonhaugh & Co.
Ottawa, Canada
Patent Agents

Abstract

Compounds of the formula I



in which R¹, R², R⁴ and R⁵ have the meanings indicated in Claim 1, are potent 5-HT_{2A} antagonists and are suitable for the treatment of psychoses, schizophrenia, depression, neurological disorders, memory disorders, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders such as bulimia, nervous anorexia, premenstrual syndrome and/or for positively affecting compulsive behaviour (obsessive-compulsive disorder, OCD).